

PCT/JP 2004/005406

15.4.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

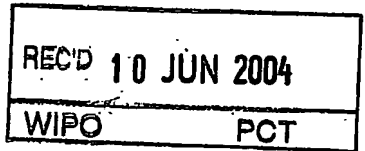
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   4 月 1 8 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 1 1 4 3 1 3  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [J P 2 0 0 3 - 1 1 4 3 1 3]

出      願      人      武 田 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

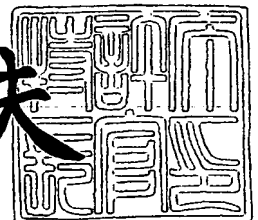


**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   5 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出 証 番 号      出 証 特 2 0 0 4 - 3 0 4 5 0 8 0

【書類名】 特許願

【整理番号】 B03064

【提出日】 平成15年 4月18日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G02B 3/00

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 1 丁目 7 番地 9 武田春日ハイツ 6  
0 4 号

【氏名】 伊藤 文雄

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 1 丁目 7 番地 9 武田春日ハイツ 1  
4 0 2 号

【氏名】 日沼 州司

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府茨木市大正町 2 番 1 5 - 2 0 3

【氏名】 神崎 直之

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県奈良市あやめ池南 7 丁目 5 5 5 番地 3 3

【氏名】 馬淵 宏

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県結城郡石下町大字国生 1 4 4 4 番地の 2 3

【氏名】 吉田 博美

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100106323

【弁理士】

【氏名又は名称】 関口 陽

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 0203423

【プルーフの要否】 要

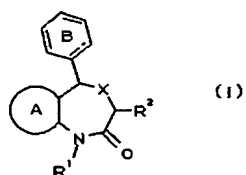
【書類名】 明細書

【発明の名称】 受容体拮抗剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

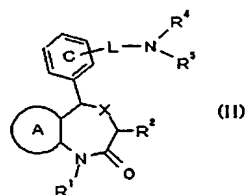
【化 1】



〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、XはO、S(O)<sub>n</sub> (nは0～2の整数を示す) またはNR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするRFRP受容体機能調節剤。

【請求項 2】 式

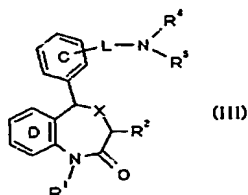
【化 2】



〔式中、Lはリンカーを、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は互いに結合して環を形成してもよく、あるいはR<sup>4</sup> またはR<sup>5</sup> はLで示されるリンカーと結合して環を形成してもよく、環Cはさらに置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項 1 記載の剤。

## 【請求項3】式

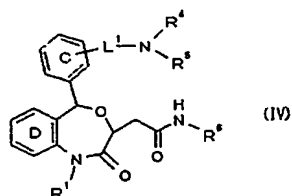
## 【化3】



〔式中、環Dは置換されていてもよいベンゼン環を、Lはリンカーを、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を、環Cはさらに置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

## 【請求項4】式

## 【化4】



〔式中、環Dは置換されていてもよいベンゼン環を、L<sup>1</sup>は置換されていてもよい-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (Yは結合手、-O-、-S(O)<sub>n1</sub>- (n<sup>1</sup>は0～2の整数を示す) または-NR<sup>7</sup>- (R<sup>7</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、mは0～6の整数を示す) で表されるリンカーを、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を、環Cはさらに置換されていてもよいベンゼン環を、R<sup>6</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する請求項1記載の剤。

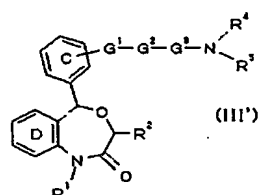
【請求項5】鎮痛剤、他の鎮痛薬の鎮痛作用促進剤または他の鎮痛薬による耐性回避剤である請求項1記載の剤。

【請求項6】プロラクチン分泌調節剤である請求項1記載の剤。

【請求項7】高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル (Chiari-Frommel) 症候群、アルゴンツ-デル・カスティロ (Argonz-del Castilo) 症候群、フォーベス・アルブライト (Forbes-Albright) 症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群または精子形成異常の予防・治療剤である請求項1記載の剤。

【請求項8】式

【化5】

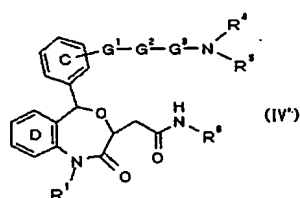


〔式中、環Dは置換されていてもよいベンゼン環を、G<sup>1</sup>は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を、G<sup>2</sup>は-O-、-NR<sup>8</sup>- (R<sup>8</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または-S(O)<sub>n<sup>2</sup></sub>- (n<sup>2</sup>は0~2の整数を示す) を、G<sup>3</sup>は置換されていてもよい二価の炭化水素基を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を、環Cはさらに置換されていてもよいベンゼン環を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R<sup>4</sup>はG<sup>3</sup>またはR<sup>5</sup>と互いに結合して環を形成していてもよく、G<sup>2</sup>が-NR<sup>8</sup>-の場合にはR<sup>4</sup>とR<sup>8</sup>が結合して環を形成していてもよい。ただし、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)アミノメチルフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキ

サゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-(3-アミノプロピル)アミノメチルフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノアセチルアミノメチルフェニル)-1-ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ピフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-5-[3-[(ピペリジン-4-イル)カルボニルアミノメチル]フェニル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(3-アミノプロピルオキシ)フェニル]-7-クロロ-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(3-アミノプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドを除く。]で表される化合物またはその塩。

【請求項 9】 式

【化 6】



〔式中、R<sup>6</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、他の記号は請求項８記載と同意義を示す。〕で表される請求項８記載の化合物。

【請求項10】 G<sup>1</sup>は結合手または置換されていてもよいC<sub>1</sub>－3アルキレン基である請求項8記載の化合物。

【請求項 11】  $G^3$  は置換されていてもよい  $C_{2-6}$  アルキレン基である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 12】  $R^1$  は置換されていてもよい炭化水素基である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 13】  $R^1$  は置換されていてもよい  $C_{1-8}$  アルキル基または置換されていても  $C_{7-16}$  アラルキル基である請求項 12 記載の化合物。

【請求項 14】  $R^4$  は水素原子である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 15】  $R^5$  は置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換されていてもよい  $C_{7-16}$  アラルキル基である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 16】  $R^6$  は置換されていてもよいベンジル基または置換されていてもよいフェニル基である請求項 9 記載の化合物。

【請求項 17】 請求項 8 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 18】 請求項 8 記載の化合物またはその塩およびプロドラッグを含有してなる医薬。

【請求項 19】 RFRP 関連病態または RFRP が関与する疾患の予防・治療剤である請求項 18 記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、鎮痛剤などの医薬として有用なベンズオキサゼピンに代表される縮合 7 員環骨格を有する RFRP 受容体機能調節剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

RFRP-1、RFRP-2 および RFRP-3 と呼ばれる分泌ペプチドおよび該分泌ペプチドが結合する G 蛋白質共役型レセプター蛋白質 OT7T022 (以下、RFRP 受容体と略記する) が知られている (特許文献 1)。

RFRP-1、RFRP-2 および RFRP-3 がプロラクチン分泌調節作用を有することが知られている (特許文献 2)。

RFRP-1 がモルヒネの鎮痛作用を抑制することが知られている (非特許文



献1)。

ベンズオキサゼピン誘導体が、ソマトスタチン受容体アンタゴニスト作用を有し、糖尿病薬などとして有用であること(特許文献3)、スクワレン合成阻害作用を有すること(特許文献4~5)、精神安定作用を有すること(特許文献6)、骨粗しょう症治療効果を有することが知られているが(特許文献7)、RFRP受容体に結合することは知られていなかった。

【0003】

【特許文献1】

WO00/29441

【特許文献2】

WO01/66134

【特許文献3】

WO98/47882

【特許文献4】

EP567029

【特許文献5】

WO97/10224

【特許文献6】

特開昭57-35576

【特許文献7】

WO93/17129

【非特許文献1】

Journal of Biological Chemistry, vol.276, No.40, p36961-36969, 2001

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

これまで、RFRP受容体に対して拮抗作用を有する化合物は知られていなかった。本発明は、RFRP受容体に対して優れた拮抗作用を有する合成化合物を提供することを目的とする。

【0005】

## 【課題を解決するための手段】

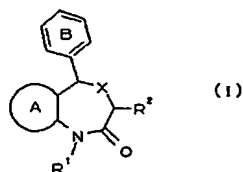
本発明者らは、上記の課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、ベンズオキサゼピンに代表される縮合 7 員環骨格を有する化合物またはその塩がその特異的な化学構造に基づいて、予想外にも優れた RFRP 受容体拮抗作用を有しており、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、鎮痛剤等として安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

## 【0006】

すなわち、本発明は、

〔1〕 式

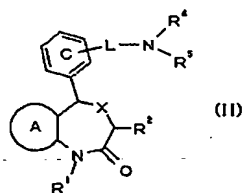
【化 7】



〔式中、環 A は置換されていてもよい芳香環を、環 B は置換されていてもよいベンゼン環を、X は O、S (O)  $n$  ( $n$  は 0 ~ 2 の整数を示す) または  $\text{NR}^3$  ( $\text{R}^3$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とする RFRP 受容体機能調節剤、

〔2〕 式

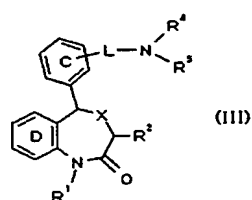
【化 8】



〔式中、Lはリンカーを、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてよい炭化水素基、アシル基または置換されていてよい複素環基を、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は互いに結合して環を形成してもよく、あるいはR<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>はLで示されるリンカーと結合して環を形成してもよく、環Cはさらに置換されていてよいベンゼン環を、他の記号は上記〔1〕記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

〔3〕式

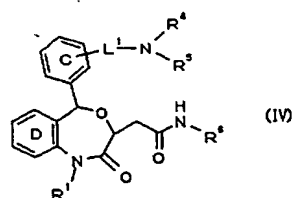
【化9】



〔式中、環Dは置換されていてよいベンゼン環を、Lはリンカーを、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてよい炭化水素基、アシル基または置換されていてよい複素環基を、環Cはさらに置換されていてよいベンゼン環を、他の記号は上記〔1〕記載と同意義を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

〔4〕式

【化10】



〔式中、環Dは置換されていてよいベンゼン環を、L<sup>1</sup>は置換されていてよい-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (Yは結合手、-O-、-S(O)<sup>n1</sup>- (n<sup>1</sup>は0～2の整数を示す) または-NR<sup>7</sup>- (R<sup>7</sup>は水素原子、置換されていてよい炭化水素基または置換されていてよい複素環基を示す) を、mは0～6の整数を

示す) で表されるリンカーを、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を、環 C はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、 $R^6$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、他の記号は上記〔1〕記載と同意義を示す。) で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有する上記〔1〕記載の剤、

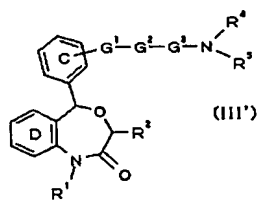
〔5〕鎮痛剤、他の鎮痛薬の鎮痛作用促進剤または他の鎮痛薬による耐性回避剤である上記〔1〕記載の剤、

〔6〕プロラクチン分泌調節剤である上記〔1〕記載の剤、

〔7〕高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル (Chiari-Frommel) 症候群、アルゴンツ・デル・カスティロ (Argonz-del Castilo) 症候群、フォーベス・アルブライト (Forbes-Albright) 症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群または精子形成異常の予防・治療剤である上記〔1〕記載の剤、

〔8〕式

【化 11】

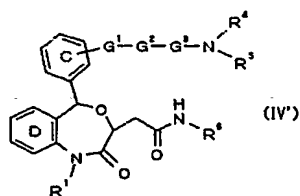


〔式中、環 D は置換されていてもよいベンゼン環を、 $G^1$  は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を、 $G^2$  は  $-O-$ 、 $-NR^8-$  ( $R^8$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または  $-S(O)_{n^2}-$  ( $n^2$  は 0 ~ 2 の整数を示す) を、 $G^3$  は置換されていてもよい二価の炭化水素基を、 $R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を、環 C はさらに置換されていてもよいベンゼン環を、 $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ水

素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^4$ は $G^3$ または $R^5$ と互いに結合して環を形成していてもよく、 $G^2$ が $-NR^8-$ の場合には $R^4$ と $R^8$ が結合して環を形成していてもよい。ただし、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)アミノメチルフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-(3-アミノプロピル)アミノメチルフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノアセチルアミノメチルフェニル)-1-ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-5-[3-[(ピペリジン-4-イル)カルボニルアミノメチル]フェニル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(3-アミノプロピルオキシ)フェニル]-7-クロロ-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(3-アミノプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドを除く。]で表される化合物またはその塩、

[9] 式

【化12】



〔式中、 $R^6$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、他の記号は上記〔8〕記載と同意義を示す。〕で表される上記〔8〕記載の化合物、

〔10〕 $G^1$ は結合手または置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン基である上記〔8〕記載の化合物、

〔11〕 $G^3$ は置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキレン基である上記〔8〕記載の化合物、

〔12〕 $R^1$ は置換されていてもよい炭化水素基である上記〔8〕記載の化合物、

〔13〕 $R^1$ は置換されていてもよい $C_{1-8}$ アルキル基または置換されていても $C_{7-16}$ アラルキル基である上記〔12〕記載の化合物、

〔14〕 $R^4$ は水素原子である上記〔8〕記載の化合物、

〔15〕 $R^5$ は置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基である上記〔8〕記載の化合物、

〔16〕 $R^6$ は置換されていてもよいベンジル基または置換されていてもよいフェニル基である上記〔9〕記載の化合物、

〔17〕上記〔8〕記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、

〔18〕上記〔8〕記載の化合物またはその塩およびプロドラッグを含有してなる医薬、および

〔19〕RFRP関連病態またはRFRPが関与する疾患の予防・治療剤である上記〔18〕記載の剤などに関するものである。

#### 【0007】

前記式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を示す。

環Aで示される芳香環としては、芳香族炭化水素環または芳香族複素環が用いられる。

芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環、ナフタレン環などの炭素数6ないし14の芳香族炭化水素環が用いられ、なかでもベンゼン環が好ましく用いられる。

芳香族複素環としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる 1 または 2 種、1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 14 員（単環、2 環または 3 環式）、好ましくは 5 ないし 10 員、より好ましくは 5 または 6 員の芳香族複素環が用いられる。上記「5 ないし 14 員（好ましくは 5 ないし 10 員）の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、フラン、オキサゾール、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジンなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が 1 ないし複数個（好ましくは 1 または 2 個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環等が用いられる。なかでも、単環式芳香族複素環が好ましく、例えば、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、フラン、チアゾール、イソチアゾール、イソオキサゾールなどが用いられる。

環Bは置換されていてもよいベンゼン環を示す。

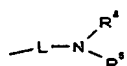
#### 【0008】

環Aが有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基または  $C_{1-3}$  アルキレンジオキシ基などが挙げられる。

環Bが有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えば、フ

ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、シアノ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換スルフィニル基、置換スルホニル基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、C<sub>1</sub> - 3 アルキレンジオキシ基、後述する式

### 【化 1 3】



で表される基などが挙げられる。

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えばアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、シクロアルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基などが挙げられる。

該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシルなどの「直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub> - 15 アルキル基」など、好ましくはC<sub>1</sub> - 8 アルキル基が用いられ、より好ましくはC<sub>1</sub> - 6 アルキル基が用いられ、さらに好ましくはC<sub>1</sub> - 4 アルキル基が用いられる。

該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなどの「C<sub>3</sub> - 10 シクロアルキル基」などが用いられ、より好ましくはC<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基が用いられ、さらに好ましくはC<sub>5</sub> - 7 シクロアルキル基が用いられる。

### 【0009】

該「アルケニル基」としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、3-ブテニル、3-オクテニル、9-オクタデセニルなどの「C<sub>2</sub> - 18 アルケニル基」などが用いられ、より好ましくはC<sub>2</sub> - 6 アルケニル基が用いられ、さらに



好ましくはC<sub>2</sub>—4アルケニル基が用いられる。

該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどの「C<sub>3</sub>—10シクロアルケニル基」などが用いられ、より好ましくはC<sub>3</sub>—8シクロアルケニル基が用いられ、さらに好ましくはC<sub>5</sub>—7シクロアルケニル基が用いられる。

該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニルなどの「C<sub>2</sub>—8アルキニル基」などが用いられ、より好ましくはC<sub>2</sub>—6アルキニル基が用いられ、さらに好ましくはC<sub>2</sub>—4アルキニル基が用いられる。

該「アラルキル基」としては、C<sub>7</sub>—16アラルキル基などが用いられ、具体的には、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル—C<sub>1</sub>—6アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル—C<sub>1</sub>—6アルキル基などが用いられる。

該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、フェナントリル、アントリル(anthryl)などの芳香族単環式、2環式または3環式のC<sub>6</sub>—14アリール基、ビフェニル基、トリル基などが用いられ、好ましくは、フェニル、ナフチルなどのC<sub>6</sub>—10アリール基、より好ましくはフェニルが用いられる。

#### 【0010】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、(i)ニトロ基、(ii)ヒドロキシ基、オキソ基、(iii)シアノ基、(iv)カルバモイル基、(v)モノーまたはジ—C<sub>1</sub>—6アルキル—カルバモイル基(例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノーまたはジ—

C<sub>2</sub>-4 アルケニル-カルバモイル基 (例えば、N-アリルカルバモイルなど; 該アルケニル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノ-またはジ-フェニル-カルバモイル基 (該フェニル基はハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノ-またはジ-ベンジル-カルバモイル基 (該ベンジル基はハロゲン原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキル、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい)、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニル-カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6 アルキルスルホニル-カルバモイル基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルバモイル基、アミノ-カルバモイル基、モノ-またはジ-C<sub>1</sub>-6 アルキルアミノ-カルバモイル基、モノ-またはジ-フェニルアミノ-カルバモイル基、(vi)カルボキシル基、(vii) C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど)、(viii)スルホ基、(ix)ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(x)ハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-C<sub>1</sub>-6 アルコキシ-C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、(xi)フェノキシ基、フェノキシ-C<sub>1</sub>-6 アルキル基、フェノキシ-C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルボニル-オキシ基、カルバモイルオキシ基、モノ-またはジ-C<sub>1</sub>-6 アルキル-カルバモイルオキシ基、(xii)ハロゲン化されていてもよいフェニル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル-C<sub>1</sub>-6 アルキル基、ハロゲン化されていてもよいフェニル-C<sub>2</sub>-4 アルケニル基、ハロゲン化されていてもよいフェノキシ基 (例えば、o-, m-または p-クロロフェノキシ、o-, m-または p-ブromoフェノキシなど)、ピリジルオキシ基、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル基、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル-C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基、C<sub>3</sub>-10 シクロアルキル-C<sub>1</sub>-6 アルキル基、(xiii)ハロゲン化されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アルキル

基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_2-6$  アルケニル基（例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニルなど）、ハロゲン化されていてもよい  $C_1-6$  アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、*n*-ブチルチオなど）、ヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_1-6$  アルキル基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい  $C_1-6$  アルキルチオ基、(xiv) メルカプト基、チオキソ基、(xv) ハロゲン原子、カルボキシル基および  $C_1-6$  アルコキシカルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよいベンジルオキシ基またはベンジルチオ基、(xvi) ハロゲン化されていてもよいフェニルチオ基、ピリジルチオ基、フェニルチオ- $C_1-6$  アルキル基、ピリジルチオ- $C_1-6$  アルキル基、(xvii) ハロゲン化されていてもよい  $C_1-6$  アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニルなど）、フェニルスルフィニル基、フェニルスルフィニル- $C_1-6$  アルキル基、(xviii) ハロゲン化されていてもよい  $C_1-6$  アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、フェニルスルホニル基、フェニルスルホニル- $C_1-6$  アルキル基、(xix) アミノ基、アミノスルホニル基、モノーまたはジ- $C_1-6$  アルキルアミノスルホニル基（例えば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、*N,N*-ジメチルアミノスルホニル、*N,N*-ジエチルアミノスルホニルなど；該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、 $C_1-6$  アルコキシ基などで置換されていてもよい）、(xx)  $C_1-10$  アシル-アミノ基（例えば、 $C_1-6$  アルカノイルアミノ（例、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ピバロイルアミノ等）、ベンゾイルアミノ、 $C_1-6$  アルキルスルホニルアミノ（例、メタンスルホニルアミノ、トリフルオロメタンスルホニルアミノ等）、 $C_6-10$  アリールスルホニルアミノ（例、ベンゼンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ等）； $C_1-10$  アシルはハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基などで置換されていてもよい）、ベンジルオキシカルボニルアミノ、ハロゲン化されていてもよい  $C_1-6$  アルコキシカルボニルアミノ、カルバモイルアミノ基、モノーまたはジ- $C_1-6$  アルキルカルバモイルアミノ基、(xxi) モノーまたはジ- $C$

1-6 アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど; 該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい)、モノ-またはジ-C<sub>1</sub>-6 アルカノイルアミノ基 (例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど; 該アルカノイル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい)、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、C<sub>1</sub>-6 アルキル (ベンジル) アミノ、C<sub>1</sub>-6 アルカノイル (ベンジル) アミノ、(xxii) 4 ないし 6 員環状アミノ基 (例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニルなど)、4 ないし 6 員環状アミノ-カルボニル基 (例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルなど)、4 ないし 6 員環状アミノ-カルボニル-オキシ基 (例えば、1-ピロリジニルカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、チオモルホリノカルボニルオキシ、1-ピペラジニルカルボニルオキシなど)、4 ないし 6 員環状アミノ-カルボニル-アミノ基 (例えば、1-ピロリジニルカルボニルアミノ、ピペリジノカルボニルアミノ、モルホリノカルボニルアミノ、チオモルホリノカルボニルアミノ、1-ピペラジニルカルボニルアミノなど)、4 ないし 6 員環状アミノ-スルホニル基 (例えば、1-ピロリジニルスルホニル、ピペリジノスルホニル、モルホリノスルホニル、チオモルホリノスルホニル、1-ピペラジニルスルホニルなど)、4 ないし 6 員環状アミノ-C<sub>1</sub>-6 アルキル基、(xxiii) ハロゲン原子、カルボキシル基および C<sub>1</sub>-6 アルコキシーカルボニル基から選ばれる置換基でそれぞれ置換されていてもよい C<sub>1</sub>-6 アシル基 (例えば、ホルミル、アセチルなどのハロゲン化されていてもよい C<sub>2</sub>-6 アルカノイルなど) またはベンゾイル基、(xxiv) ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基、(xxv) 酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種 (好ましくは 1 ないし 2 種) を少なくとも 1 個 (好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個) 含む 5 ないし 10 員複素環基 (例えば、2-または 3-チエニル、2-または 3-フリル、3-, 4-または 5-ピラゾリル、2-, 4-または 5-チ

アゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基はC<sub>1</sub>-6アルキル基などで置換されていてもよい）、(xxvi)酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし10員複素環-カルボニル基（例えば、2-または3-チエニルカルボニル、2-または3-フリルカルボニル、3-、4-または5-ピラゾリルカルボニル、2-、4-または5-チアゾリルカルボニル、3-、4-または5-イソチアゾリルカルボニル、2-、4-または5-オキサゾリルカルボニル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリルカルボニル、1H-または2H-テトラゾリルカルボニル、2-、3-または4-ピリジルカルボニル、2-、4-または5-ピリミジルカルボニル、3-または4-ピリダジニルカルボニル、キノリルカルボニル、イソキノリルカルボニル、インドリルカルボニルなど；該複素環基はC<sub>1</sub>-6アルキル基などで置換されていてもよい）、(xxvii)ヒドロキシイミノ基、C<sub>1</sub>-6アルコキシイミノ基、アリール基（例えば、1-または2-ナフチルなど）および(xxviii)ハロゲン化されていてもよい直鎖状または分枝状のC<sub>1</sub>-6アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、テトラフルオロエチレンジオキシなど）、(xxix)ウレイド基、(xxx) C<sub>1</sub>-6アルキル-ウレイド基（例えば、メチルウレイド、エチルウレイドなど）および(xxxi)ハロゲン原子などで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基などが用いられる。該「炭化水素基」は、置換可能な位置に、これらの置換基を1ないし5個有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

#### 【0011】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種

(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5または6員の芳香族単環式複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル、ベンゾ[1,2,5]チアジアゾリル、ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾリル等の8~16員(好ましくは、8~12員)の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5または6員の芳香族単環式複素環基1~2個(好ましくは、1個)がベンゼン環1~2個(好ましくは、1個)と縮合した複素環または前記した5または6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2~3個(好ましくは、2個)が縮合した複素環、より好ましくは前記した5または6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環

)等が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル（好ましくは、1-ピロリジニル）、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル（好ましくは、1-ピペリジニルまたは4-ピペリジニル）、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、2,3-ジヒドロインドリル、1,3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1～2個（好ましくは1個）が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1～2個（好ましくは1個）と縮合した複素環基、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基の一部または全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、5または6員の芳香族単環式複素環基などが好ましい。

該「複素環基」が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の数の同様の基などが用いられる。

#### 【0012】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」および「置換されていてもよいチオール基」としては、それぞれ、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい複素環基などの置換基を有していてもよいアミノ基、ヒドロキシ基およびチオール基などが挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置

換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。

また、置換基としての「アシル基」および「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、それぞれ、後述の環Aが有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」および「アシル基」と同様の基などが用いられる。

該「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、後述の環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様の基などが用いられる。

また、該「置換されていてもよい炭化水素基」および該「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の数の同様な基などが用いられる。なかでも、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）、置換されていてもよいフェニル（好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルコキシ基、カルボキシル基およびハロゲン原子から選ばれる置換基で置換されていてもよいフェニルなど）および酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし10員複素環基（例、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1H-または2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、インドリルなど；該複素環基はC<sub>1</sub>—4アルキル基な



どで置換されていてもよい) から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$  アルキル等)、アシル ( $C_{1-6}$  アルカノイル (例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル (例、メタンスルホニル等)、ベンゼンスルホニル等)、ハロゲン化されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)、フェニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル等)、置換されていてもよいカルバモイル基 (例えば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基、フェニル基などの置換基 1~2 個で置換されていてもよいカルバモイル基など)、複素環基 (環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など) 等の置換基を有していてもよい「アミノ基」、「ヒドロキシ基」および「チオール基」などが好ましい例として挙げられる。また、N,N-ジ置換アミノにおける 2 個の置換基が窒素原子と一緒にあって「環状アミノ基」を形成してもよく、該「環状アミノ基」としては、例えば 1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ (硫黄原子は酸化されていてもよい)、1-ピペラジニルおよび 4 位に低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の  $C_{1-6}$  アルキル等)、アラルキル (例、ベンジル、フェネチル等の  $C_{7-10}$  アラルキル等)、アリール (例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の  $C_{6-10}$  アリール等) 等を有していてもよい 1-ピペラジニル等の 3~8 員 (好ましくは 5~6 員) の環状アミノ基などが用いられる。

### 【0013】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」は、それぞれ「置換されていてもよいヒドロキシ基」

、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい炭化水素基」または「置換されていてもよい複素環基」などの置換基で置換されたスルフィニル基またはスルホニル基を表す。

該「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様な基などが用いられる。該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基などが用いられる。また「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基であるヒドロキシ基およびアミノ基に置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいヒドロキシ基」における「ヒドロキシ基」および「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」が有していてもよい置換基と同様な基などが用いられ、好ましくは、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-4}$ アルケニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、アシル基、アミノ基、複素環基（環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など）などが挙げられる。

また、「置換スルフィニル基」および「置換スルホニル基」の置換基である「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様な基などが同様の数用いられる。

#### 【0014】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「アシル基」としては、例えば $RACOOH$ などのカルボン酸、例えば $RASO_3H$ などのスルホン酸、例えば $RASO_2H$ などのスルフィン酸、または、例えば $RAOPO(ORB)OH$ などのリン酸（ $RA$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $RB$ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）などからOH基を除いて得られるアシル基が用いられ、具体

的には $RACO$ 、 $RASO_2$ 、 $RASO$ 、 $RAOPO$  ( $ORB$ ) (式中の記号は前記と同意義を示す) などが用いられる。

$RA$  (および $RB$ ) で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環 $A$ が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、それぞれ、環 $A$ が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

$RACO$ としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイル、トリフルオロアセチルなどが挙げられ、なかでも、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリルなどの $RA$ が低級 ( $C_1-6$ ) アルキル基である $RACO$ などがより好ましい。

#### 【0015】

環 $A$ または環 $B$ が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルのほか、 $N$ -モノ置換カルバモイルおよび $N,N$ -ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「置換されていてもよいカルバモイル基」における「カルバモイル基」が有していてもよい置換基としては、環 $A$ が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」の置換基と同様の基（「置換されていてもよい炭化水素基」、「アシル基」、「置換されていてもよいアルコキシカルボニル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」（好ましくは、カルバモイル、 $N$ -メチルカルバモイル、 $N,N$ -ジメチルカルバモイル、フェニルカルバモイル等の低級 ( $C_1-6$ ) アルキル基、フェニル基などの置換基1~2個で置換されていてもよいカルバモイル基など）、「置換されていてもよい複素環

基」など)などが挙げられるが、前記「置換されていてもよいアミノ基」を有する「カルバモイル基」(すなわち、「置換されていてもよいカルバゾイル基」)、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」を有する「カルバモイル基」(すなわち、「置換されていてもよいN-ヒドロキシカルバモイル基」)などであってもよい。また、N,N-ジ置換カルバモイルにおける2個の置換基が窒素原子と一緒に環状アミノを形成してもよく、この様な場合の環状アミノカルボニルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル(硫黄原子は酸化されていてもよい)、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール等)、アシル基(例、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、メチルスルホニル等)等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノカルボニルなどが用いられる。

#### 【0016】

環Aまたは環Bが有していてもよい置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、式-COOR<sup>C</sup>(R<sup>C</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)で表される基などが挙げられるが、なかでも、遊離のカルボキシ、低級アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、複素環オキシカルボニル、複素環メチルオキシカルボニル等が好ましく用いられる。

R<sup>C</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」ならびに「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、それぞれ、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基などが用いられる。また、該「炭化水素基」、「複素環基」が置換していてもよい置換基としては、それぞれ、環Aが有していてもよ

い置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様の基などが同様の数用いられる。

「低級アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1</sub>—3アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「低級アルコキシカルボニル」は「低級アルコキシ」の「低級アルキル」部分に置換基を有していてもよく、その置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7</sub>—12アリールオキシカルボニル等が好ましい。

「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7</sub>—15アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、C<sub>6</sub>—10アリール—C<sub>1</sub>—6アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

「複素環オキシカルボニル」および「複素環メチルオキシカルボニル」における複素環としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環」と同様のものなどが用いられ、例えば、ピリジル、キノリル、インドリル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル等が好ましく用いられる。

該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」および「複素環オキシカルボニル」はそれぞれ置換基を有していてもよく、それらの置換基としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭

化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

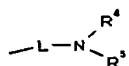
環Aまたは環Bが有していてもよい置換基として「C<sub>1</sub>—3 アルキレンジオキシ基」としては、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどが用いられる。

#### 【0017】

環Aが有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）などが好ましく用いられる。

環Bが有していてもよい置換基としては、後述する式

#### 【化14】

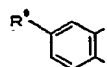


で表される基、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン原子（例えば、フッ素など）で置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6 アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、C<sub>1</sub>—6 アルコキシ基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし10員複素環基—C<sub>1</sub>—6 アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど）、C<sub>1</sub>—6 アルコキシカルボニル—C<sub>2</sub>—6 アルケニル基（例、メトキシカルボニルビニル、エトキシカルボニルビニル、メトキシカルボニルアリル、エトキシカルボニルアリル、メトキシカルボニルイソプロペニル、エトキシカルボニルイソプロペニル、メトキシカルボニル3-ブテニル、エトキシカルボニル3-ブテニルなど）などが好ましく用いられる。

#### 【0018】

前記式中、環Aとしては、式

#### 【化15】

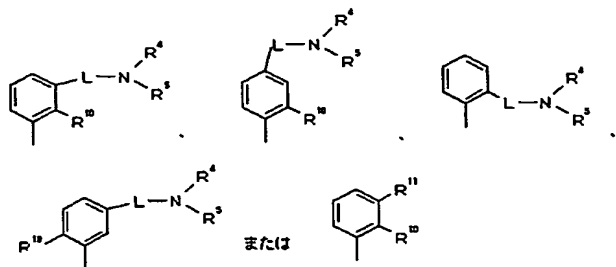


（式中、R<sup>9</sup>は水素原子またはハロゲン原子を示す。）で表されるベンゼン環が

好ましく用いられる。

前記式中、環Bとしては、式

【化16】



(式中、 $R^{10}$ および $R^{11}$ はそれぞれ水素原子、ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル基、 $C_1-6$ アルコキシ基、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種を少なくとも1個含む5ないし10員複素環基- $C_1-6$ アルキル基または $C_1-6$ アルコキシカルボニル- $C_2-6$ アルケニル基を示す。)で表されるベンゼン環が好ましく用いられる。

【0019】

前記式中、XはO、S(O) $_n$ ( $n$ は0~2の整数を示す)またはNR<sup>3</sup>(R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)を示す。

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

該「炭化水素基」および該「複素環基」は、それぞれ置換可能な位置に、置換基を1ないし5個(好ましくは1ないし3個)有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

R<sup>3</sup>としては、置換されていてもよいアルキル基が好ましく、なかでもメチル

、エチル、プロピルなどのC<sub>1</sub>—6アルキル基などが好ましい。

Xとしては、Oが好ましい。

### 【0020】

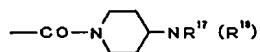
前記式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R<sup>2</sup>で示される「炭化水素基」の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」の他に、後述する(i)式—CONR<sup>12</sup>(R<sup>13</sup>)で表される基、(ii)式—COO—R<sup>14</sup>で表される基、(iii)式—NR<sup>15</sup>(R<sup>16</sup>)で表される基、(iv)式

### 【化17】



で表される基、(v)式—NH—CO—NR<sup>19</sup>(R<sup>20</sup>)で表される基、特に、後述する—CONH—R<sup>6</sup>で表される基などが用いられる。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

該「炭化水素基」および該「複素環基」は、それぞれ置換可能な位置に、置換基を1ないし5個（好ましくは1ないし3個）有していてもよく、2以上を有する場合、置換基は同一でも異なってもよい。

### 【0021】

R<sup>1</sup>としては、置換されていてもよいC<sub>1</sub>—8アルキル基、置換されていても



よいC<sub>7-16</sub>アラルキル基などが好ましい。

「置換されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルキル基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよいC<sub>1-8</sub>アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなど）が用いられ、なかでもイソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなどの分岐状のC<sub>3-6</sub>アルキル基が好ましい。

「置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基」としては、例えば、ハロゲン化されていてもよいフェニルで置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基（例、フェニル）などが用いられ、特にビフェニルメチルなどが好ましい。

R<sup>1</sup>としては、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ネオペンチルなどの分岐状のC<sub>3-6</sub>アルキル基が好ましい。

#### 【0022】

R<sup>2</sup>としては、例えば、

(i) 式-CONR<sup>12</sup>(R<sup>13</sup>)

(R<sup>12</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基（例、置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基または置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基）または置換されていてもよい複素環基を、R<sup>13</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す）で表される基、

(ii) 式-COO-R<sup>14</sup>、

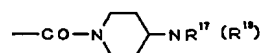
(R<sup>14</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す）で表される基、

(iii) 式-NR<sup>15</sup>(R<sup>16</sup>)

(R<sup>15</sup>は水素原子または置換されていてもよいC<sub>7-16</sub>アラルキル基、アシル基、R<sup>16</sup>は水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を示す）で表される基、

(iv) 式

#### 【化18】



(R<sup>17</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>7-16</sub> アラルキル基を、R<sup>18</sup> は水素原子または C<sub>1-6</sub> アルキル基を示す) で表される基、

(v) 式-NH-CO-NR<sup>19</sup> (R<sup>20</sup>)

(R<sup>19</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>6-14</sub> アリール基を、R<sup>20</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基を示す) で表される基、などで置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基などが好ましく、特に-CONR<sup>12</sup> (R<sup>13</sup>) で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基が好ましい。

### 【0023】

R<sup>12</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した環 A が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R<sup>12</sup> で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、前記した環 A が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R<sup>12</sup> ~ R<sup>20</sup> のいずれかで示される「置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基」、「置換されていてもよい C<sub>6-14</sub> アリール基」または「置換されていてもよい C<sub>7-16</sub> アラルキル基」の「C<sub>1-6</sub> アルキル基」、「C<sub>6-14</sub> アリール基」または「C<sub>7-16</sub> アラルキル基」が有していてもよい置換基としては、前記した環 A が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」と同様のものが用いられる。

R<sup>12</sup> は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。R<sup>12</sup> としては、置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、置換されていてもよい C<sub>6-14</sub> アリール基または置換されていてもよい C<sub>7-16</sub> アラルキル基が好ましく、なかでも置換されていてもよいベンジル基または置換されていてもよいフェニル基が好ましく、特に置換されていてもよいベンジル基が好ましい。

R<sup>12</sup> で示される「置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基」としては、例

例えば、アミノ、モノー又はジ- $C_{1-6}$ アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、モノー又はジ- $C_{7-16}$ アラルキルアミノ（例、ベンジルアミノなど）、シアノ、ハロゲン原子（例、フッ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）、 $C_{3-8}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし10員複素環基（例、例、2-チエニル、2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フラニル、2-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロピラニルなど）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）などが用いられる。

R<sup>12</sup>で示される「置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素など）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシなど）などで置換されていてもよい $C_{6-14}$ アリール基（例、フェニル）などが用いられる。

R<sup>12</sup>で示される「置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素など）、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）などから選ばれる置換基で置換されていてもよい $C_{7-16}$ アラルキル基（例、ベンジル）などが用いられる。

R<sup>12</sup>で示される「置換されていてもよいベンジル基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素など）、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）などから選ばれる置換基で置換され

ていてもよいベンジル基などが好ましく用いられる。

R<sup>13</sup> は水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を示し、なかでも水素原子が好ましい。

【0024】

R<sup>14</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を示し、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基が好ましい。

R<sup>14</sup> で示される「置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの無置換の C<sub>1</sub> - 6 アルキル基などが好ましい。

R<sup>15</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基を示し、置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基が好ましい。

R<sup>15</sup> で示される「置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基」としては、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基（例、ベンジル）などが用いられる。

R<sup>16</sup> は水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を示し、なかでも水素原子が好ましい。

R<sup>17</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基を示し、置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基が好ましい。

R<sup>17</sup> で示される「置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基」としては、C<sub>1</sub> - 6 アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）などで置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 16 アラルキル基（例、ベンジル）などが用いられる。

R<sup>18</sup> は水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を示し、なかでも水素原子が好ましい。

R<sup>19</sup> は水素原子または置換されていてもよい C<sub>6</sub> - 14 アリール基を示し、置換されていてもよい C<sub>6</sub> - 14 アリール基が好ましい。

R<sup>19</sup> で示される「置換されていてもよい C<sub>6</sub> - 14 アリール基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよい C<sub>6</sub> - 14 アリール基（例、フェニル）などが用いられる。

R<sup>20</sup> は水素原子または C<sub>1</sub> - 6 アルキル基を示し、なかでも水素原子が好ま

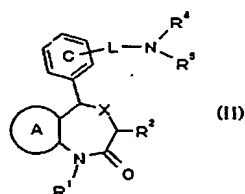
しい。

【0025】

上記式 (I) で表される化合物としては、例えば、

(1) 式

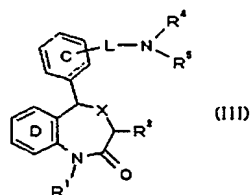
【化19】



〔式中、Lはリンカーを、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、環Cはさらに置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物、

(2) 式

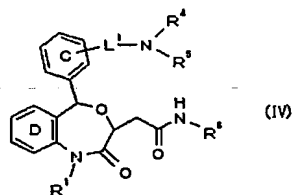
【化20】



〔式中、環Dは置換されていてもよいベンゼン環を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物、

(3) 式

【化21】



〔式中、 $L^1$ は置換されていてもよい $-Y-(CH_2)_m-$  ( $Y$ は結合手、 $-O-$ 、 $-S(O)^{n^1}-$  ( $n^1$ は0~2の整数を示す) または $-NR^7-$  ( $R^7$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、 $m$ は0~6の整数を示す) で表されるリンカーを、 $R^6$ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物などが好ましく用いられる。

### 【0026】

$L$ はリンカーを示す。

該「リンカー」としては、(i) 置換されていてもよい2価の炭化水素基 (好ましくは、アルキレン基)、(ii)  $-O-$ 、(iii)  $-S(O)^{n^1}-$  ( $n^1$ は0~2の整数を示す)、(iv)  $-NR^7-$  ( $R^7$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す)、または(v) それらを2個以上 (例えば2~5個、好ましくは2~3個) 組み合わせた基などが用いられる。

該「置換されていてもよい2価の炭化水素基」の「2価の炭化水素基」としては、例えば、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、または環状炭化水素の2個の炭素原子から水素原子を除いた基などが用いられる。

該アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどの $C_1-6$ アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレンが好ましい。

該アルケニレン基、としては、例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-CH=CH-CH_2-$ などの $C_2-6$ アルケニレン基などが用いられる。

該アルキニレン基として、例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-C\equiv C-CH_2-$ などの $C_2-6$ アルキニレン基などが用いられる。

環状炭化水素の2個の炭素原子から水素原子を除いた基としては、例えば、 $C$

6-14 アリール環 (例、ベンゼン、ナフタレンなど)、C<sub>3</sub>-8 シクロアルカン (例、シクロプロパン、シクロブタンシクロペンタン、シクロヘキサンなど) の2個の炭素原子から水素原子を除いた基、例えば、1,4-フェニレン、1,4-シクロヘキシニレンなどが用いられる。

該「置換されていてもよいアルキレン基」のアルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレンなどのC<sub>1</sub>-6 アルキレン基などが用いられ、なかでもメチレン、エチレン、プロピレンが好ましい。

該「2価の炭化水素基」または「アルキレン基」の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものが用いられ、なかでもオキソ基が好ましい。

R<sup>7</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R<sup>7</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

n<sup>1</sup>としては、0が好ましい。

#### 【0027】

Lで示されるリンカーとしては、式-G<sup>1</sup>-G<sup>2</sup>-G<sup>3</sup>- (G<sup>1</sup>は結合手または置換されていてもよい二価の炭化水素基を、G<sup>2</sup>は-O-、-NR<sup>8</sup>- (R<sup>8</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) または-S(O)<sub>n<sup>2</sup></sub>- (n<sup>2</sup>は0-2の整数を示す) を、G<sup>3</sup>は置換されていてもよい二価の炭化水素基を示す) で表される基などが好ましい。

R<sup>8</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

R<sup>8</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

G<sup>1</sup>およびG<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」としては、リンカーとして例示した「置換されていてもよい二価の炭化水素基」と同様のものが用いられる。G<sup>1</sup>およびG<sup>3</sup>で示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」としては、「置換されていてもよいアルキレン基」が好ましく、なかでもメチレン、エチレン、プロピレンなどのC<sub>1</sub>—6アルキレン基が好ましく用いられ、特にメチレン、エチレンなどのC<sub>1</sub>—3アルキレン基が好ましい。

G<sup>1</sup>としては、結合手または置換されていてもよいC<sub>1</sub>—3アルキレン基（例、メチレン）が好ましく、なかでも結合手またはC<sub>1</sub>—3アルキレン基（例、メチレン）が好ましく、特に結合手が好ましい。

G<sup>3</sup>としては、置換されていてもよいC<sub>2</sub>—6アルキレン基（例、エチレン、プロピレン、ブチレン）が好ましい。

R<sup>8</sup>としては、水素原子が好ましい。

n<sup>2</sup>としては、0が好ましい。

G<sup>2</sup>としては、—O—、—NH—などが好ましい。

#### 【0028】

また、Lで示されるリンカーとしては、(i) 式—(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>1</sup></sup>—W—(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>2</sup></sup>—(m<sup>1</sup>およびm<sup>2</sup>はそれぞれ0ないし6の整数を、Wは結合手、—O—、—S(O)<sup>n<sup>1</sup></sup>—(n<sup>1</sup>は0～2の整数を示す)—、—NR<sup>7</sup>—、—CO—、—CO—N(R<sup>7</sup>)—または—N(R<sup>7</sup>)—CO—を示す)で表わされるリンカー、(ii) 式—W<sup>1</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>3</sup></sup>—W<sup>2</sup>—(CH<sub>2</sub>)<sup>m<sup>2</sup></sup>—(m<sup>3</sup>は1ないし6の整数を、W<sup>1</sup>およびW<sup>2</sup>はそれぞれ結合手、—O—、—S(O)<sup>n<sup>1</sup></sup>—(n<sup>1</sup>は0～2の整数を示す)を、他の記号は前記と同意義を示す)で表わされるリンカーなども好ましい。

m<sup>1</sup>としては、0ないし3の整数が好ましく、特に0または1が好ましく、特に0が好ましい。

m<sup>2</sup>としては、1ないし6の整数が好ましく、特に1ないし3の整数が好ましい。

m<sup>3</sup>としては、1ないし3の整数が好ましい。

m<sup>1</sup>とm<sup>2</sup>の組み合わせとしては、m<sup>1</sup>が0.または1の場合、m<sup>2</sup>が1ないし



6の整数である場合が好ましく、特に $m^1$ が0の場合、 $m^2$ が1ないし6の整数である場合が好ましい

$m^3$ と $m^2$ の組み合わせとしては、 $m^3$ が1ないし3の整数の場合、 $m^2$ が0ないし3の整数である場合が好ましく、特に $m^3$ が1ないし3の整数の場合、 $m^2$ が0の場合が好ましい

$R^7$ としては、水素原子が好ましい。

Lで示されるリンカーとしては、特に $L^1$ で示される「置換されていてもよい-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(Yは結合手、-O-、-S(O)<sub>n</sub><sup>1</sup>-( $n^1$ は0~2の整数を示す)または-NR<sup>7</sup>-(R<sup>7</sup>は前記と同意義を示す)を、 $m$ は0~6の整数を示す)」などが好ましく用いられる。

-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-の置換基としては、前記した環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」と同様のものが用いられるが、無置換が好ましい。

$R^7$ としては、水素原子が好ましい。

$m$ としては、1ないし3の整数が好ましく、特に3が好適である。

上記した中でも、Lとしては、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>3</sup></sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>3</sup></sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>4</sup></sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>3</sup></sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>4</sup></sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>3</sup></sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m<sup>3</sup></sub>-CO- ( $m^3$ は1ないし6の整数、好ましくは1ないし3の整数を、 $m^4$ は1ないし6の整数、好ましくは1ないし3の整数、特に好ましくは1を示す)などが好ましい。

#### 【0029】

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、アシル基または置換されていてもよい複素環基を示し、 $R^4$ および $R^5$ は互いに結合して環を形成してもよく、あるいは $R^4$ または $R^5$ はLで示されるリンカーと結合して環を形成してもよい。

$R^4$ および $R^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

$R^4$ および $R^5$ で示される「アシル基」としては、環Aが有していてもよい置

換基としての「アシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」および「エステル化されていてもよいカルボキシ基」から遊離のカルボキシ基を除いた基と同様のものが用いられる。

R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環 A が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R<sup>4</sup> としては、水素原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基などが好ましく、特に水素原子が好ましい。

R<sup>5</sup> としては、水素原子、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、置換されていてもよい C<sub>7</sub> - 15 アラルキル基が好ましく、なかでも C<sub>7</sub> - 15 アラルキル基、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基などが好ましい。

#### 【0030】

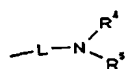
R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が互いに結合して形成する環、または R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> が L で示されるリンカーと結合して形成する環、R<sup>4</sup> が G<sup>3</sup> または R<sup>5</sup> と互いに結合して形成する環、G<sup>2</sup> が -NR<sup>8</sup>- の場合に R<sup>4</sup> と R<sup>8</sup> が結合して形成する環としては、例えば、炭素原子と 1 個の窒素原子以外に、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子 1 ないし 3 種（好ましくは 1 ないし 2 種）を含んでいてもよい 5 ないし 10 員の含窒素環が用いられる。具体的には、ピロール、イミダゾール、インドール、イソインドール、ベンズイミダゾール、インドリジン、イソインドリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンなどが用いられる。

該環が有していてもよい置換基としては、前記した環 A が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい「置換基」と同様のものが用いられる。

#### 【0031】

環 C は、式

#### 【化 22】



で表される基以外に、さらに置換されていてもよいベンゼン環を示す。

環Dは置換されていてもよいベンゼン環を示す。

環Cまたは環Dで示されるベンゼン環が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、なかでもハロゲン原子、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基などが好ましい。

R<sup>6</sup>は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

R<sup>6</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが用いられる。

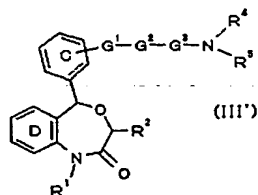
R<sup>6</sup>で示される「置換されていてもよい複素環基」としては、環Aが有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが用いられる。

R<sup>6</sup>としては、置換されていてもよいベンジル基または置換されていてもよいフェニル基が好ましい。該ベンジル基またはフェニル基が有していてもよい置換基としては、環Aが有していてもよい置換基と同様のものが用いられ、なかでもハロゲン原子（例、フッ素など）、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、C<sub>1</sub>-6アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）などが好ましく用いられる。

### 【0032】

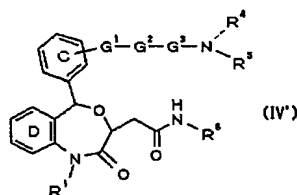
上記式（I）で表される化合物のうち、式

### 【化23】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。ただし、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)アミノメチルフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[3-(3-アミノプロピル)アミノメチルフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノアセチルアミノメチルフェニル)-1-ベンジル-7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-5-[3-[(ピペリジン-4-イル)カルボニルアミノメチル]フェニル]-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(3-アミノプロピルオキシ)フェニル]-7-クロロ-1-イソブチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド、3,5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-(3-アミノプロピルオキシ)-2-メトキシフェニル]-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミドを除く。〕で表される化合物、さらには、式

【化24】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物は新規な化合物である。

## 【0033】

R<sup>1</sup>としては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも前記した置換されていてもよいC<sub>1</sub>—8アルキル基、置換されていてもよい置換されていてもよいC<sub>7</sub>—16アラルキル基などが好ましい。

G<sup>1</sup>としては、結合手または前記した置換されていてもC<sub>1</sub>—3アルキレン基などが好ましい。

G<sup>3</sup>としては、前記した置換されていてもC<sub>2</sub>—6アルキレン基などが好ましい。

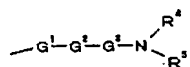
R<sup>4</sup>としては、水素原子などが好ましい。

R<sup>5</sup>としては、前記した置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル基または置換されていてもよいC<sub>7</sub>—16アラルキル基などが好ましい。

R<sup>6</sup>としては、置換されていてもよいベンジル基または置換されていてもよいフェニル基が好ましく、特にハロゲン原子（例、フッ素など）、ハロゲン原子（例、フッ素など）などで置換されていてもよいC<sub>1</sub>—6アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなど）、C<sub>1</sub>—6アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）などの置換基で置換されていてもよいベンジル基またはフェニル基が好ましい。

環Cとしては、式

## 【化25】



で表される基以外に、さらにハロゲン原子、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基などで置換されていてもよいベンゼン環が好ましい。

環Dとしては、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—6アルコキシ基などで置換されていてもよいベンゼン環が好ましい。

上記式（I）で表される化合物としては、具体的には、後述する参考例12、実施例1～4で製造される化合物などが好ましい。

上記式（III'）で表される化合物としては、具体的には、後述する実施例1

～4で製造される化合物などが好ましい。

【0034】

上記式 (I) で表される化合物またはその塩〔以下、化合物 (I) と称することがある〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物 (例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、ルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

化合物 (I) の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えばトリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコ

ン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物(I)の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは自体公知の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

#### 【0035】

化合物(I)またはその塩は、例えば、WO98/47882、EP-567029、WO97/10224、WO93/17129などに記載の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグ(以下、本発明の化合物(I)と略記する)を含有するRFRP受容体機能調節剤は、毒性が低く、かつ、副作用も少ないため、安全な医薬品として有用である。

RFRP受容体は、RFアミド構造を有するペプチドが結合し得る受容体であり、例えば、WO00/29441号に記載されているG蛋白質共役型レセプター蛋白質OT7T022(例えば、配列番号:1で表されるアミノ酸配列を有する受容体)などが挙げられる。

機能調節とは、RFRP受容体の機能を阻害する作用(例えば、RFRP受容体拮抗作用、RFRP受容体アンタゴニスト作用)と促進する作用(例えば、RFRP受容体作動作用、RFRP受容体アゴニスト作用)の両方を指すが、本発明ではRFRP受容体の機能を阻害する作用、なかでもRFRP受容体アンタゴニスト作用がより好ましい。

本発明のRFRP受容体機能調節剤は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト等)に対して、優れたRFRP受容体拮抗作用(RFRP受容体アンタゴニスト)を示し、(経口)吸収性、(代謝)安定性等にも優れるため、RFRP関連病態またはRFRP

が関与する疾患の予防・治療剤、鎮痛剤、他の鎮痛薬（例、モルヒネ）の鎮痛作用促進剤、他の鎮痛薬（例、モルヒネ）による耐性回避剤などとして有用である。

。

さらに、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、プロラクチン分泌調節剤、好ましくはプロラクチン分泌抑制剤としても有用であり、例えば、高プロラクチン血症、下垂体腺腫瘍、間脳腫瘍、月経異常、ストレス、自己免疫疾患、プロラクチノーマ、不妊症、インポテンス、無月経症、乳汁漏症、末端肥大症、キアリ・フロンメル（Chiari-Frommel）症候群、アルゴンツ・デル・カスティロ（Argonz-del Castilo）症候群、フォーベス・アルブライト（Forbes-Albright）症候群、乳癌リンパ腫、シーハン症候群、精子形成異常などの予防・治療剤として有用である。

さらに、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、例えば、筋疾患、副腎機能障害、痙攣、攻撃性行動、歩行異常、体温上昇、白血球数減少、血小板数減少、自発行動量の増加または筋力低下などの予防・治療・改善剤として有用である。

さらに、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、男性ホルモン分泌調節剤、好ましくは男性ホルモン分泌阻害剤（男性ホルモン分泌抑制剤）として有用である。具体的には、本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、例えば、男性性腺機能不全、造精機能障害に伴う男子不妊症、再生不良性貧血、骨髓線維症、腎性貧血、末期女性性器癌の疼痛緩和、乳癌（例、手術不能乳癌）、乳腺症、乳腺腫瘍、女性化乳房などの予防・治療剤として有用である。

本発明の化合物（I）を上記各疾患に適用する際には、それら疾患に通常用いられる薬剤または治療法と適宜併用することが可能である。

さらに、本発明の化合物（I）を上記各疾患に適用する際に、生物製剤（例：抗体、ワクチン製剤など）と併用することも可能であり、また、遺伝子治療法などと組み合わせて、併用療法として適用することも可能である。

#### 【0036】

本発明の化合物（I）はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的または非経口的に投与することができる。

本発明の R F R P 受容体機能調節剤は、経口投与する場合の剤形としては、例



例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の本発明の化合物（I）の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

#### 【0037】

本発明の化合物（I）を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、本発明の化合物（I）を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤または懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

#### 【0038】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル 40 等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート 80 等が挙げられる。

更に、本発明の化合物 (I) を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

### 【0039】

本発明の RFRP 受容体機能調節剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、鎮痛目的で患者に経口投与する場合には、成人（体重約 60 kg）1 日当りの投与量は有効成分（本発明の化合物 (I)）として約 1 ないし 1000 mg、好ましくは約 3 ないし 300 mg、さらに好ましくは約 10 ないし 200 mg であり、これらを 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与することができる。

本発明の化合物 (I) を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例えば注射剤）の形で投与する。その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1 kg あたり約 0.01～約 100 mg、好ましくは約 0.01～約 50 mg、より好ましくは約 0.01～約 20 mg を静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤など

が含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物（I）を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート 80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

#### 【0040】

本発明の化合物（I）と他の薬剤を併用する場合、本発明の化合物（I）と併用薬剤の投与形態は特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、（1）本発明の化合物（I）と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、（2）本発明の化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での同時投与、（3）本発明の化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、（4）本発明の化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（5）本発明の化合物（I）と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる 2 種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明の化合物（I）→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物（I）と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどによ

り適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物 (I) 1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

#### 【0041】

##### 【発明の実施の形態】

本発明はさらに下記の参考例、実施例、製剤例及び試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型、バリアンMercury 300型またはブルッカDPX-300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを $\delta$ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTIR-8200型スペクトロメーターで測定した。

参考例、実施例において、HPLCは以下の条件により測定し、純度等を決定した。

測定機器: 島津製作所 LC-10Avpシステム (特記なき場合) またはアジレント1100システム

カラム: CAPSEL PAK C18UG120 S-3  $\mu$ m, 2.0 X 50mm

溶媒: A液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: (A法): 0.00分 (A液/B液=90/10), 2.00分 (A液/B液=5/95), 2.75分 (A液/B液=5/95), 2.76分 (A液/B液=90/10), 3.45分 (A

液/B液=90/10)、または(B法): 0.00分(A液/B液=90/10), 4.00分(A液/B液=5/95), 5.50分(A液/B液=5/95), 5.51分(A液/B液=90/10), 8.00分(A液/B液=90/10)

注入量: 10  $\mu$ l、流速: 0.5 ml/min、検出法: UV 220nm

#### 【0042】

参考例、実施例において、マスペクトル(MS)は以下の条件により測定した。

測定機器: マイクロマス社 プラットフォームII、ウオーターズ社 ZQ、ウオーターズ社 ZMD、または日本電子株式会社 JMS-AX505W

イオン化法: 大気圧化学イオン化法 (Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)、電子衝撃イオン化法 (Electron Spray Ionization: ESI)、または高速原子衝突イオン化法 (Fast Atom Bombardment: FAB)

参考例、実施例における化合物の精製はカラムクロマトグラフィーの他、以下に記した分取HPLC機器あるいは中圧分取LC機器を用いた。

1) 分取HPLC機器: ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム: YMC Combiprep ODS-A S-5  $\mu$ m, 50 X 20 mm

溶媒: A液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00分(A液/B液=90/10), 1.20分(A液/B液=90/10), 4.75分(A液/B液=0/100), 7.30分(A液/B液=0/100), 7.40分(A液/B液=90/10), 7.50分(A液/B液=90/10)

流速: 25 ml/min、検出法: UV 220nm

2) 中圧分取LC機器: モリテックス社ハイスループット精製システム(purif 8)

カラム: 山善株式会社 HI-FLASH<sup>TM</sup> COLUMN (シリカゲル: 40  $\mu$ m, 60 Å)、26 x 100 mmまたは20 x 65 mm

流速: 20 ml/分

検出法: UV 254nm 混合溶媒において( )内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。

#### 【0043】

また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

s : シングレット (singlet)  
d : ダブルレット (doublet)  
t : トリプレット (triplet)  
q : クワルテット (quartet)  
dd : ダブルダブルレット (double doublet)  
m : マルチプレット (multiplet)  
br : ブロード (broad)  
brs : ブロード シングレット (broad singlet)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム  
DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド  
<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁気共鳴  
WSC : 水溶性カルボジイミド  
THF : テトラヒドロフラン  
DMF : ジメチルホルムアミド  
DMSO : ジメチルスルホキシド

本明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号: 1〕

ヒト型 RFRP 受容体 (OT7T022) のアミノ酸配列を示す。

〔配列番号: 2〕

ラット型 RFRP 受容体のアミノ酸配列を示す。

【0044】

#### 参考例 1

3-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド

2, 3-ジヒドロキシベンズアルデヒド (20.0 g) のジメチルスルホキシド (80 ml) 溶液に水素化ナトリウム (5.79 g) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (9.0 ml) を添加し、室温でさらに 20 時間攪拌した。得られた反応混合物を酢酸エチル (1000 ml) と水 (500 ml)

1) で分配した。水層をさらに酢酸エチル (1000 ml) で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、ジイソプロピルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物 (11.5 g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.98 (3H, s), 5.86 (1H, s), 7.12–7.40 (3H, m), 10.27 (1H, s).

#### 【0045】

##### 参考例2

##### 3-ベンジルオキシ-2-メトキシベンズアルデヒド

参考例1で得た化合物 (11.4 g) と炭酸カリウム (22.8 g)、ヨウ化カリウム (2.49 g) のDMF (130 ml) 溶液に臭化ベンジル (9.8 ml) を添加し、その混合物を室温で17時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル (1500 ml) と水 (1500 ml) で分配した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、ジイソプロピルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物 (13.7 g) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.03 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.09–7.47 (8H, m), 10.45 (1H, d,  $J=0.66\text{ Hz}$ ).

#### 【0046】

##### 参考例3

##### N-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチルプロピオンアミド

4-クロロアニリン (10.0 g) とトリエチルアミン (16.4 ml) のアセトニトリル (80 ml) 溶液に、塩化ピバロイル (14.5 ml) を氷冷下で滴下した。その混合物を室温まで昇温して5時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル (1500 ml) と水 (1500 ml) で分配した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗

浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物(15.0 g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (9H, s), 7.26–7.50 (4H, m) .

【0047】

#### 参考例4

N- {2- [(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル) ヒドロキシメチル] -4-クロロフェニル} -2, 2-ジメチルプロピオンアミド

参考例3で得た化合物(11.5 g)のテトラヒドロフラン(120 ml)溶液を窒素置換し、 $-50^\circ\text{C}$ で攪拌下、n-ブチルリチウムの1.6 Mヘキサン溶液(72 ml)をゆっくり滴下した。反応溶液を室温まで昇温して2.5時間攪拌した。その反応混合物を、再度 $-50^\circ\text{C}$ まで冷却し、参考例2で得られた化合物(14.5 g)のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液を滴下した。その反応混合物を室温まで昇温して1時間攪拌した。得られた反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(1000 ml)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製した後、ジエチルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物(19.3 g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (9H, s), 3.93 (3H, s), 4.29 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, d,  $J=1.4\text{ Hz}$ ), 5.99 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 6.52 (1H, dd,  $J=7.1, 1.9\text{ Hz}$ ), 6.94–7.02 (3H, m), 7.28–7.47 (6H, m), 8.17 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 9.20 (1H, bs)

【0048】

#### 参考例5

(2-アミノ-5-クロロフェニル) - (3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル) メタノール



参考例 4 で得た化合物 (20.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 9 規定硫酸 (33.2 ml) を加え、5 時間加熱還流した。反応溶液を氷冷し、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (90 ml) をゆっくり加えて塩基性溶液とした。得られた反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (1000 ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (11.5 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.12 (1H, d,  $J=5.3\text{ Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 4.21 (2H, bs), 5.13 (2H, s), 6.03 (1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.86-7.10 (5H, m), 7.32-7.47 (5H, m).

【0049】

#### 参考例 6

(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル) - [5-クロロ-2-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)フェニル] メタノール

参考例 5 で得た化合物 (9.5 g) とピバルアルデヒド (2.35 g)、酢酸 (4.1 ml) のメタノール (80 ml) 溶液にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム (2.26 g) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。得られた反応混合物を 5% 硫酸水素カリウム水溶液で希釈した後、減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル (1000 ml) と水 (1000 ml) で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物 (10.2 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (9H, s), 2.83 (2H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.21 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.87 (3H, s), 4.77-4.92 (1H, br), 5.13 (2H, s), 5.99 (1H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 6.78-7.16 (5H, m), 7.30-7.49 (5H, m).

【0050】

## 参考例 7

[3, 5-トランス-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] 酢酸 エチルエステル  
(1) 3-[{2-[(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)ヒドロキシメチル]-4-クロロフェニル}-(2, 2-ジメチルプロピル)-カルバモイル] アクリル酸 エチルエステル

参考例 6 で得た化合物 (10.0 g) と炭酸水素ナトリウム (5.35 g) のジクロロメタン (200 ml) 懸濁液に、(E)-4-クロロ-4-オキソ-2-プテン酸エチル (4.25 g) のジクロロメタン (30 ml) 溶液を滴下した後、室温で 3 時間攪拌した。得られた反応混合物をろ過して、ろ液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル (1000 ml) と水 (1000 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (12.2 g) を無色油状物として得た。

(2) [3, 5-トランス-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] 酢酸 エチルエステル

参考例 7 の (1) で得た化合物 (12.1 g) と炭酸カリウム (3.54 g) のエタノール (140 ml) 懸濁液を室温で 19 時間攪拌した後、得られた反応混合物を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル (1000 ml) と水 (1000 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルとヘキサンで結晶化して表題化合物 (10.7 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (9H, s), 1.24 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.77 (1H, dd,  $J=16.5, 6.0\text{ Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J=16.4, 7.7\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.66 (3H, s), 4.04-4.22 (2H, m), 4.

3.9 (1H, dd,  $J=7.6, 6.0$  Hz), 4.51 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.63 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 6.99–7.49 (10H, m).

## 【0051】

## 参考例8

[3, 5-トランス-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] 酢酸

参考例7で得た化合物 (10.6 g) のエタノール/テトラヒドロフラン (125 ml / 150 ml) 溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (45 ml) を加え、60℃で45分加熱した。反応溶液を冷却して1規定塩酸 (80 ml) を加えて中和し、得られた混合物を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル (1000 ml) と水 (1000 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物 (9.4 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (9H, s), 2.84 (1H, dd,  $J=16.4, 5.4$  Hz), 3.07 (1H, dd,  $J=16.4, 7.5$  Hz), 3.38 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.34 (1H, dd,  $J=7.4, 5.4$  Hz), 4.52 (1H, d,  $J=13.9$  Hz), 5.13 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.65 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.00–7.49 (10H, m).

## 【0052】

## 参考例9

2-[3, 5-トランス-5-(3-ベンジルオキシ-2-メトキシフェニル)-7-クロロ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-N-(2-フルオロベンジル) アセトアミド

参考例8で得た化合物 (9.3 g) とHOBt (2.80 g)、WSC (3.98 g) のDMF (150 ml) 溶液に、2-フルオロベンジルアミン (2.6

0 g) の DMF (30 ml) 溶液を加え、室温で 2.5 時間攪拌した後、反応溶液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル (1000 ml) と水 (1000 ml) で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物 (10.7 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (9H, s), 2.69 (1H, dd,  $J=14.3, 6.1\text{ Hz}$ ), 2.87 (1H, dd,  $J=14.3, 6.9\text{ Hz}$ ), 3.35 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 3.65 (3H, s), 4.10-4.52 (4H, m), 5.13 (2H, s), 6.26 (1H, s), 6.30 (1H, br), 6.62 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ), 6.99-7.49 (14H, m).

#### 【0053】

##### 参考例 10

2-[3, 5-トランス-7-クロロ-5-(3-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-N-(2-フルオロベンジル) アセトアミド

参考例 9 で得た化合物 (9.3 g) と 10% パラジウム炭素 (1.0 g) の酢酸エチル (200 ml) 懸濁液に 5 規定塩酸 (10 ml) を添加し、水素ガス雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。その反応混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残さを酢酸エチル (1000 ml) と水 (1000 ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをジエチルエーテルとヘキサンを用いて結晶化して表題化合物 (8.8 g) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.94 (9H, s), 2.69 (1H, dd,  $J=14.4, 6.1\text{ Hz}$ ), 2.87 (1H, dd,  $J=14.4, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.37 (1H, d,  $J=13.9\text{ Hz}$ ), 3.58 (3H, s), 4.39-4.52 (4H, m), 5.51 (1H, s), 6.23 (1H, s)

, 6.29 (1H, br), 6.62 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.96  
-7.41 (9H, m).

【0054】

参考例11

3-ブロモプロピルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

3-ブロモプロピルアミン臭化水素酸塩 (3.0 g) と炭酸ナトリウム (2.18 g) の水/テトラヒドロフラン (15 ml / 15 ml) 懸濁液に、二炭酸ジ (tert-ブチル) (3.14 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加え室温で20時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル (500 ml) と水 (500 ml) で分配した。有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題化合物 (3.3 g) を無色油状物として得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.05 (2H, tt,  $J=6.5, 6.5$  Hz), 3.28 (2H, dt,  $J=6.4, 6.4$  Hz), 3.44 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 4.66 (1H, bs).

【0055】

参考例12

WO98/47882記載の方法に従い、以下のA~Xの化合物を得た。

A: WO98/47882実施例41記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-ベンジルアミノメチルフェニル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

B: WO98/47882実施例42記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-5-[3-(ピペリジン-1-イル)メチルフェニル]-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

C: WO98/47882実施例43記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-7-クロロ-5-(3-メ

チルアミノメチルフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

D: WO 98/47882 実施例 44 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 7-クロロ-5-(3-ジメチルアミノメチルフェニル) - 1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

E: WO 98/47882 実施例 80 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5-(3-アミノフェニル) - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

F: WO 98/47882 実施例 83 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5-[3-(2-アミノエチル)フェニル] - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

G: WO 98/47882 実施例 85 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5-[4-(2-アミノエチル)フェニル] - 1-(4-ビフェニルメチル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

H: WO 98/47882 実施例 93 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5-[3-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル] - 1-(4-ビフェニルメチル) - 7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

I: WO 98/47882 実施例 123 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5-[3-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)アミノメチルフェニル] - 7-クロロ-1-ネオペンチル-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

J: WO98/47882 実施例 124 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5 - [3 - (3-アミノプロピル) アミノメチルフェニル] - 7-クロロ - 1-ネオペンチル - 2-オキソ - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ - 4, 1-ベンゾオキサゼピン - 3-アセトアミド・2 塩酸塩

K: WO98/47882 実施例 125 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5 - (3-アミノアセチルアミノメチルフェニル) - 1-ベンジル - 7-クロロ - 2-オキソ - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ - 4, 1-ベンゾオキサゼピン - 3-アセトアミド・塩酸塩

L: WO98/47882 実施例 126 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 1 - (4-ビフェニルメチル) - 7-クロロ - 2-オキソ - 5 - [3 - [(ピペリジン - 4-イル) カルボニルアミノメチル] フェニル] - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ - 4, 1-ベンゾオキサゼピン - 3-アセトアミド・塩酸塩

M: WO98/47882 実施例 127 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5 - [2 - (3-アミノプロピルオキシ) フェニル] - 7-クロロ - 1-イソブチル - 2-オキソ - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ - 4, 1-ベンゾオキサゼピン - 3-アセトアミド・塩酸塩

N: WO98/47882 実施例 128 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 5 - [4 - (3-アミノプロピルオキシ) - 2-メトキシフェニル] - 7-クロロ - 1-ネオペンチル - 2-オキソ - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ - 4, 1-ベンゾオキサゼピン - 3-アセトアミド・塩酸塩

O: WO98/47882 実施例 133 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル) - 7-クロロ - 1 - (3, 3-ジメチルブチル) - 2-オキソ - 5 - (3-トリチルアミノメチルフェニル) - 1, 2, 3, 5-テトラヒドロ - 4, 1-ベンゾオキサゼピン - 3-アセトアミド

P: WO98/47882 実施例 146 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[4-[(1-アミノ-1-メチル)エチル]フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

Q: WO98/47882 実施例 152 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-[2-(2-アミノエチル)フェニル]-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド

R: WO98/47882 実施例 214 記載の化合物

(3, 5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩

S: WO98/47882 実施例 216 記載の化合物

(3, 5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩

T: WO98/47882 実施例 218 記載の化合物

(3, 5-トランス)-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-アセトアミド・2 塩酸塩

U: WO98/47882 実施例 220 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

V: WO98/47882 実施例 222 記載の化合物



3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミドS-オキシド・塩酸塩

W: WO 98/47882 実施例 224 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(3-アミノメチルフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-4, 1-ベンゾチアゼピン-3-アセトアミドS-ジオキシド・塩酸塩

X: WO 98/47882 実施例 234 記載の化合物

3, 5-トランス-N-(2-フルオロベンジル)-5-(5-アミノメチル-2-メトキシフェニル)-1-(4-ビフェニルメチル)-7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-アセトアミド・塩酸塩

# 【0056】

## 実施例 1

[3-(3-{3, 5-トランス-7-クロロ-1-(2, 2-ジメチルプロピル)-3-[(2-フルオロベンジルカルバモイル)メチル]-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-5-イル}-2-メトキシフェノキシ)プロピル]カルバミン酸 tert-ブチルエステル

参考例 10 で得た化合物 (0.91 g) と炭酸カリウム (0.34 g) の DMF (20 ml) 懸濁液に、参考例 11 で得た化合物 (0.47 g) の DMF (5 ml) 溶液を加え、90℃で2時間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチル (1000 ml) と水 (1000 ml) で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (0.94 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94 (9H, s), 1.42 (9H, s), 2.02 (2H, m), 2.69 (1H, dd,  $J=14.3, 6.1\text{ Hz}$ )

, 2.86 (1H, dd,  $J=14.3, 6.9$  Hz), 3.28-3.41 (2H, m), 3.35 (1H, d,  $J=13.7$  Hz), 3.62 (3H, s), 4.08 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.35-4.60 (4H, m), 4.85 (1H, br), 6.25 (1H, s), 6.29 (1H, br), 6.60 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 6.94-7.38 (9H, m).

## 【0057】

## 実施例2

2-[3,5-トランス-5-[3-(3-アミノプロポキシ)-2-メトキシフェニル]-7-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]-N-(2-フルオロベンジル)アセトアミド 塩酸塩

実施例1で得た化合物(0.94g)の酢酸エチル(4ml)溶液に、4規定塩酸/酢酸エチル溶液(4ml)を加え室温で1.5時間攪拌した。得られた反応溶液を減圧下濃縮し、残さをエタノールに溶かし、酢酸エチルとエーテルを加えて生成した析出物をろ取して表題化合物(0.77g)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.95 (9H, s), 2.18 (2H, m), 2.75 (2H, d,  $J=6.7$  Hz), 3.17 (2H, m), 3.52-3.64 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.35-4.50 (4H, m), 6.23 (1H, s), 6.49 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.02-7.63 (9H, m).

## 【0058】

## 実施例3

2-(3,5-トランス-7-クロロ-1-(2,2-ジメチルプロピル)-5-{2-メトキシ-3-[3-(3-フェニルプロピルアミノ)プロポキシ]フェニル}-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル)-N-(2-フルオロベンジル)アセトアミド 塩酸塩

実施例2で得た化合物(300mg)と3-フェニルプロパンアルデヒド(66mg)のメタノール(5ml)溶液にシアノトリヒドロほう酸ナトリウム(3

5 mg) を添加し、その混合物を室温で3時間攪拌した。得られた反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して無色油状物 (119 mg) を得た。得られた油状物 (119 mg) を酢酸エチル (2 ml) に溶かし、その溶液に4規定塩酸/酢酸エチル溶液 (0.1 ml) を加え室温で2時間攪拌した。得られた反応溶液を減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルとエーテルを用いて結晶化して表題化合物 (113 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.93 (9H, s), 1.98 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 2.75 (2H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.02-3.06 (2H, m), 3.23 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.59 (3H, s), 4.20 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.34-4.50 (4H, m), 6.23 (1H, s), 6.49 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 7.02-7.61 (14H, m)

#### 【0059】

##### 実施例4

2- {3, 5-トランス-7-クロロ-1- (2, 2-ジメチルプロピル) -5- [2-メトキシ-3- (3- (ペンチルアミノ) プロポキシ) フェニル] -2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル} -N- (2-フルオロベンジル) アセトアミド 塩酸塩

実施例2で得た化合物とバレルアルデヒドを用いて、実施例3と同様の方法により表題化合物 (25 mg) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 0.95 (9H, s), 1.30-1.41 (4H, m), 1.67 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.75 (2H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 2.98-3.04 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.61 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 4.38-4.50 (4H, m), 6.23 (1H, s), 6.50 (1H, d,  $J=2.$

4 H z), 7.03-7.65 (9 H, m).

### 【0060】

#### 【製剤例 1】

本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する R F R P 受容体機能調節剤は、例えば次のような処方によって製造することができる。

##### 1. カプセル剤

- |                    |       |
|--------------------|-------|
| (1) 実施例 3 で得られた化合物 | 40 mg |
| (2) ラクトース          | 70 mg |
| (3) 微結晶セルロース       | 9 mg  |
| (4) ステアリン酸マグネシウム   | 1 mg  |

1 カプセル 120 mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

##### 2. 錠剤

- |                    |        |
|--------------------|--------|
| (1) 実施例 3 で得られた化合物 | 40 mg  |
| (2) ラクトース          | 58 mg  |
| (3) コーンスターチ        | 18 mg  |
| (4) 微結晶セルロース       | 3.5 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム   | 0.5 mg |

1 錠 120 mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

### 【0061】

#### 【製剤例 2】

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 3 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し

、次にこの溶液1mlずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

### 【0062】

【試験例1】ヒト型OT7T022発現CHO細胞を用いた試験化合物の結合阻害活性評価

#### (1) ヒト型RFRP-3のヨード標識体(Y-RFRP-3)の作成

ヒト型OT7T022発現CHO細胞に対して内因性ヒト型RFRP-3(hRFRP-3-28)と同等の結合阻害活性を有するhRFRP-3-8(配列: Val-Pro-Asn-Leu-Pro-Gln-Arg-Phe-amide)のN末端にTyr残基を付加したペプチド(Y-RFRP-3)(配列: Tyr-Val-Pro-Asn-Leu-Pro-Gln-Arg-Phe-amide)(0.1mM)20 $\mu$ lと蒸留水10 $\mu$ lを混合、そこにラクトペルオキシダーゼ液(シグマ、10 $\mu$ g/mLに0.1M HEPES-NaOH、pH7.0を用いて調製)20 $\mu$ l、Iodoine-125(アマシャム、IMS-30、74MBq)10 $\mu$ l、0.005% 過酸化水素(和光純薬)20 $\mu$ lを順次混合、室温で10分静置した後、0.1% TFA-水 600 $\mu$ lを添加して逆相HPLCにて分離、ラベル化されたもののピークを分取して、等量の結合実験用バッファー(50mM TrisHCl(pH7.5), 0.1% BSA, 5mM EDTA, 0.5mM PMSF, 20 $\mu$ g/mL leupeptin, 0.1 $\mu$ g/mL pepstatin A, 4 $\mu$ /mL E-64)を添加し、直ちに氷上に保管した。一部を1/100希釈して $\gamma$ -カウンターで放射活性を測定し、残りの標品は分注して-30℃にて保存した。

#### (2) 結合阻害活性評価

96ウェルマイクロプレートに反応バッファー(50mM Tris-HCl, 5mM EDTA, 0.1% BSA, 0.5mM PMSF, 20 $\mu$ g/mL leupeptin, 0.1 $\mu$ g/mL pepstatin A, 4 $\mu$ g/mL E-64, 10mM MgCl<sub>2</sub>, pH7.5)で希釈した1 $\mu$ g膜画分、化合物および<sup>125</sup>Iにてラベル化したY-RFRP-3を100pMになるように添加し、室温で1.5時間反応させた。非特異的な結合の測定には、

さらに非標識のY-RFRP-3を100 pMになるように添加した。

次に、セルハーベスター（パーキンエルマー）を使用して反応液を濾過することで膜画分をユニフィルターGF/C（パーキンエルマー）に移し、冷却した50 mM Trisバッファー（pH 7.5）で5回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0（パッカード）をフィルターに加え、トップカウント（パッカード）で放射活性を計測した。

試験化合物の結合阻害率（IC<sub>50</sub>値）を〔表1〕に示す。

〔表1〕

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値
実施例3の化合物	< 1 $\mu$ M
実施例4の化合物	< 1 $\mu$ M

これより、本発明の化合物（I）は優れたRFRP受容体結合作用を有することがわかる。

#### 【0063】

【試験例2】ヒト型OT7T022発現CHO細胞を用いたcAMP産生抑制試験系での化合物のアンタゴニスト活性試験

試料化合物のアンタゴニスト活性を、ヒト型OT7T022を発現させたCHO細胞の細胞内cAMP産生抑制試験系で測定した。cAMP産生抑制試験では、アッセイバッファーとしてHanks' balanced salt solution（ギブコ）に20 mM HEPES pH 7.4、0.1% ウシ血清アルブミン、0.2 mM 3-isobutyl-1-methylxanthine（シグマ）添加したものをを用いた。試料化合物は、アッセイバッファーで、終濃度 $10^{-5}$  M、 $10^{-6}$  M、 $10^{-7}$  M、 $10^{-8}$  M、 $10^{-10}$  Mとなる様調製した。アゴニスト：ヒト型RFRP-3-8（ValProAsnLeuProGlnArgPhe-amide）は、40 nM（終濃度20 nM）に、フォルスコリンを4  $\mu$ M（終濃度2  $\mu$ M）添加したアッセイバッファーで希釈した。ヒト型OT7T022発現CHO細胞を96穴プレートに $4 \times 10^4$  個/wellで継代し、37℃、5% CO<sub>2</sub>、95% airで一日培養した。一日培養したプレートは、アッセイバッファー（150  $\mu$ l）で2回洗浄後30分

、37℃、100% airで30分培養した。アッセイバッファー(150 $\mu$ l)で2回洗浄後、試料化合物溶液50 $\mu$ l、次いでアゴニスト+フォルスコリン溶液50 $\mu$ lを添加して、よく攪拌した後30分、37℃、100% airで30分培養した。細胞内cAMP量は、cAMP-Screen<sup>TM</sup> System (ABI)を用い、本キットのプロトコルに従い測定した。

試験化合物のアンタゴニスト活性を〔表2〕に示す。

〔表2〕

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値
-------	--------------------

実施例3の化合物	<1 $\mu$ M
----------	------------

これより、本発明の化合物(I)は優れたRFRP受容体拮抗作用を有することがわかる。

#### 【0064】

【試験例3】ラット型OT7T022発現CHO細胞を用いた試験化合物の結合阻害活性評価

##### (1) ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分の調製

ラット型OT7T022発現CHO細胞を培養したフラスコを5mM EDTA/PBSで洗浄、5mM EDTA/PBSで細胞を剥がし、遠心して細胞を回収、25mLの膜画分調製用バッファー(50mM Tris-HCl, pH7.5、5mM EDTA、0.5mM PMSF(和光純薬社製)、20 $\mu$ g/mL leupeptin(ペプチド研究所製)、0.1 $\mu$ g/mL pepstatin A(ペプチド研究所製)、4 $\mu$ g/mL E-64(ペプチド研究所製))に懸濁、ポリトロンを用い氷上でホモジナイズした(12,000rpm、15秒×3回)。これを、高速冷却遠心機にて4℃、1,000g、10分遠心し、上清を回収した。沈殿に25mLの膜画分調製用バッファーを加え、同様の操作で上清を回収した。これら上清をまとめ、セルストレーナーにかけた後、超遠心機用チューブに分注し、4℃、100,000g、1時間遠心した。ペレットを少量の膜画分調製用バッファーに懸濁し、テフロン(登録商標)ホモジナイザーを用いて懸濁した後、一部を用いて蛋白量を測定し、残りを分注して-80℃にて保存した。

## (2) ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分に対する試料化合物の結合 阻害実験

アッセイ用バッファー (50mM Tris-HCl, pH7.5、5mM EDTA、0.5mM PMSF、 $20\mu\text{g}/\text{mL}$  leupeptin、 $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$  pepstatinA、 $4\mu\text{g}/\text{mL}$  E-64、0.1% ウシ血清アルブミン、10mM  $\text{MgCl}_2$ ) を用いて、ラット型OT7T022発現CHO細胞の膜画分は終濃度 $0.75\mu\text{g}/\text{well}$ 、Y-RFRP-3ヨード標識体は終濃度100pMとなるよう希釈した。試料化合物は、 $10^{-2}\text{M}$ 又は $10^{-3}\text{M}$ のストック溶液を、終濃度が $10^{-5}\text{M}$ 、 $10^{-6}\text{M}$ 、 $10^{-7}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 、 $10^{-9}\text{M}$ 、 $10^{-10}\text{M}$ 、 $10^{-11}\text{M}$ となるようアッセイ用バッファーで希釈した。非特異的結合用として終濃度 $10^{-5}\text{M}$ のhRFRP-3-8を調製した。ポリプロピレン製96穴プレートを用いて、調製した試料溶液、非特異的結合用液、全結合用としてアッセイバッファーを $50\mu\text{l}$ 分注し、ヨード標識体希釈液 $25\mu\text{l}$ を添加して攪拌後、ラット型OT7T022発現CHO細胞膜画分溶液 $25\mu\text{l}$ を分注して攪拌、室温1時間半インキュベートした。これを、96穴プレート用セルハーベスター (パッカード) を用いて、洗浄用バッファー (50mM Tris-HCl, pH7.5) で予め湿らせたユニフィルター (パーキンエルマー) に移し、6回洗浄用緩衝液で洗浄した後、充分に乾燥させた。マイクロシンチO (パッカード) を $50\mu\text{l}$ 分注してトップカウント (パッカード) で放射活性を測定し、3連でデータを解析した。ラット型OT7T022に対する試験化合物の結合阻害活性 ( $\text{IC}_{50}$  値) を〔表3〕に示す。

〔表3〕

試験化合物	$\text{IC}_{50}$ 値
実施例3の化合物	$<1\mu\text{M}$
実施例4の化合物	$<1\mu\text{M}$

これより、本発明の化合物(I)はラット型RFRP受容体に対しても優れた拮抗作用を有することがわかる。

【0065】



## 【発明の効果】

本発明の化合物（I）もしくはその塩またはそのプロドラッグは、優れた R F R P 受容体機能調節作用を有し、優れた経口吸収性を示すことから、安全かつ有効な医薬として、鎮痛剤、モルヒネ等の鎮痛作用促進剤、モルヒネ等による耐性回避剤、プロラクチン分泌調節剤などとして用いられる。

【0066】

## 【配列表】

&lt;110&gt; Takeda Chemical Industries, Ltd.

&lt;120&gt; RFRP Receptor Function Modulator

&lt;130&gt; B03064

&lt;160&gt; 2

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 430

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Human

&lt;220&gt;

&lt;400&gt; 1

Met Glu Gly Glu Pro Ser Gln Pro Pro Asn Ser Ser Trp Pro Leu Ser

1 5 10 15

Gln Asn Gly Thr Asn Thr Glu Ala Thr Pro Ala Thr Asn Leu Thr Phe

20 25 30

Ser Ser Tyr Tyr Gln His Thr Ser Pro Val Ala Ala Met Phe Ile Val

35 40 45

Ala Tyr Ala Leu Ile Phe Leu Leu Cys Met Val Gly Asn Thr Leu Val

50 55 60

Cys Phe Ile Val Leu Lys Asn Arg His Met His Thr Val Thr Asn Met

65 70 75 80

Phe Ile Leu Asn Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Gly Ile Phe Cys

85 90 95

Met Pro Thr Thr Leu Val Asp Asn Leu Ile Thr Gly Trp Pro Phe Asp  
 100 105 110  
 Asn Ala Thr Cys Lys Met Ser Gly Leu Val Gln Gly Met Ser Val Ser  
 115 120 125  
 Ala Ser Val Phe Thr Leu Val Ala Ile Ala Val Glu Arg Phe Arg Cys  
 130 135 140  
 Ile Val His Pro Phe Arg Glu Lys Leu Thr Leu Arg Lys Ala Leu Val  
 145 150 155 160  
 Thr Ile Ala Val Ile Trp Ala Leu Ala Leu Leu Ile Met Cys Pro Ser  
 165 170 175  
 Ala Val Thr Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu His His Phe Met Val Asp  
 180 185 190  
 Ala Arg Asn Arg Ser Tyr Pro Leu Tyr Ser Cys Trp Glu Ala Trp Pro  
 195 200 205  
 Glu Lys Gly Met Arg Arg Val Tyr Thr Thr Val Leu Phe Ser His Ile  
 210 215 220  
 Tyr Leu Ala Pro Leu Ala Leu Ile Val Val Met Tyr Ala Arg Ile Ala  
 225 230 235 240  
 Arg Lys Leu Cys Gln Ala Pro Gly Pro Ala Pro Gly Gly Glu Glu Ala  
 245 250 255  
 Ala Asp Pro Arg Ala Ser Arg Arg Arg Ala Arg Val Val His Met Leu  
 260 265 270  
 Val Met Val Ala Leu Phe Phe Thr Leu Ser Trp Leu Pro Leu Trp Ala  
 275 280 285  
 Leu Leu Leu Leu Ile Asp Tyr Gly Gln Leu Ser Ala Pro Gln Leu His  
 290 295 300  
 Leu Val Thr Val Tyr Ala Phe Pro Phe Ala His Trp Leu Ala Phe Phe  
 305 310 315 320  
 Asn Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Tyr Phe Asn Glu Asn Phe

325                      330                      335  
 Arg Arg Gly Phe Gln Ala Ala Phe Arg Ala Arg Leu Cys Pro Arg Pro  
 340                      345                      350  
 Ser Gly Ser His Lys Glu Ala Tyr Ser Glu Arg Pro Gly Gly Leu Leu  
 355                      360                      365  
 His Arg Arg Val Phe Val Val Val Arg Pro Ser Asp Ser Gly Leu Pro  
 370                      375                      380  
 Ser Glu Ser Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Arg Pro Gly Arg Leu Pro  
 385                      390                      395                      400  
 Leu Arg Asn Gly Arg Val Ala His His Gly Leu Pro Arg Glu Gly Pro  
 405                      410                      415  
 Gly Cys Ser His Leu Pro Leu Thr Ile Pro Ala Trp Asp Ile  
 420                      425                      430  
 <210> 2  
 <211> 432  
 <212> PRT  
 <213> Rat  
 <400> 2  
 Met Glu Ala Glu Pro Ser Gln Pro Pro Asn Gly Ser Trp Pro Leu Gly  
 5                      10                      15  
 Gln Asn Gly Ser Asp Val Glu Thr Ser Met Ala Thr Ser Leu Thr Phe  
 20                      25                      30  
 Ser Ser Tyr Tyr Gln His Ser Ser Pro Val Ala Ala Met Phe Ile Ala  
 35                      40                      45  
 Ala Tyr Val Leu Ile Phe Leu Leu Cys Met Val Gly Asn Thr Leu Val  
 50                      55                      60  
 Cys Phe Ile Val Leu Lys Asn Arg His Met Arg Thr Val Thr Asn Met  
 65                      70                      75                      80  
 Phe Ile Leu Asn Leu Ala Val Ser Asp Leu Leu Val Gly Ile Phe Cys

	85	90	95
Met Pro Thr Thr Leu Val Asp Asn Leu Ile Thr Gly Trp Pro Phe Asp			
100	105	110	
Asn Ala Thr Cys Lys Met Ser Gly Leu Val Gln Gly Met Ser Val Ser			
115	120	125	
Ala Ser Val Phe Thr Leu Val Ala Ile Ala Val Glu Arg Phe Arg Cys			
130	135	140	
Ile Val His Pro Phe Arg Glu Lys Leu Thr Leu Arg Lys Ala Leu Phe			
145	150	155	160
Thr Ile Ala Val Ile Trp Ala Leu Ala Leu Leu Ile Met Cys Pro Ser			
165	170	175	
Ala Val Thr Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu His His Phe Met Leu Asp			
180	185	190	
Ala Arg Asn Arg Ser Tyr Pro Leu Tyr Ser Cys Trp Glu Ala Trp Pro			
195	200	205	
Glu Lys Gly Met Arg Lys Val Tyr Thr Ala Val Leu Phe Ala His Ile			
210	215	220	
Tyr Leu Val Pro Leu Ala Leu Ile Val Val Met Tyr Val Arg Ile Ala			
225	230	235	240
Arg Lys Leu Cys Gln Ala Pro Gly Pro Ala Arg Asp Thr Glu Glu Ala			
245	250	255	
Val Ala Glu Gly Gly Arg Thr Ser Arg Arg Arg Ala Arg Val Val His			
260	265	270	
Met Leu Val Met Val Ala Leu Phe Phe Thr Leu Ser Trp Leu Pro Leu			
275	280	285	
Trp Val Leu Leu Leu Leu Ile Asp Tyr Gly Glu Leu Ser Glu Leu Gln			
290	295	300	
Leu His Leu Leu Ser Val Tyr Ala Phe Pro Leu Ala His Trp Leu Ala			
305	310	315	320

Phe Phe His Ser Ser Ala Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Tyr Phe Asn Glu

325

330

335

Asn Phe Arg Arg Gly Phe Gln Ala Ala Phe Arg Ala Gln Leu Cys Trp

340

345

350

Pro Pro Trp Ala Ala His Lys Gln Ala Tyr Ser Glu Arg Pro Asn Arg

355

360

365

Leu Leu Arg Arg Arg Val Val Val Asp Val Gln Pro Ser Asp Ser Gly

370

375

380

Leu Pro Ser Glu Ser Gly Pro Ser Ser Gly Val Pro Gly Pro Gly Arg

385

390

395

400

Leu Pro Leu Arg Asn Gly Arg Val Ala His Gln Asp Gly Pro Gly Glu

405

410

415

Gly Pro Gly Cys Asn His Met Pro Leu Thr Ile Pro Ala Trp Asn Ile

420

425

430

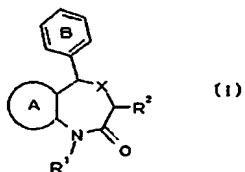
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 RFRP 受容体機能調節作用を有する新規医薬を提供する。

【解決手段】 式

【化1】



〔式中、環Aは置換されていてもよい芳香環を、環Bは置換されていてもよいベンゼン環を、XはO、S(O)<sub>n</sub> (nは0～2の整数を示す) またはNR<sup>3</sup> (R<sup>3</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す) を、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有することを特徴とするRFRP受容体機能調節剤。

【選択図】 なし

特願 2003-114313

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**